

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR EM VÍTIMAS DE PARAGEM CARDÍACA RECUPERADA
PREHOSPITAL THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN RECOVERED CARDIAC ARREST VICTIMS

Nuno Marques¹
Madalena Cunha^{1,2}
Mónica Alves¹

¹CI&DETS, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico de Viseu

²CIEC, Universidade do Minho, Portugal

RESUMO**INTRODUÇÃO**

A Hipotermia terapêutica consiste no arrefecimento corporal induzido com o objetivo de manter uma temperatura central de 33°C, com a finalidade de reverter e ou prevenir os mecanismos responsáveis pela lesão neurológica de reperfusão após recuperação de circulação espontânea. Existe alguma evidência de que a hipotermia terapêutica melhora a sobrevivência e o resultado neurológico após paragem cardíaca ocorrida no pré-hospitalar, contudo a sua utilização não é ainda consensual em vítimas com recuperação de circulação espontânea.

OBJETIVO

Determinar a eficácia da Hipotermia Terapêutica induzida no Pré-Hospitalar na melhoria da sobrevivência e dos resultados neurológicos das vítimas que sofreram paragem cardíaca extra-hospitalar.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre estudos que avaliavam a eficácia da aplicação de hipotermia terapêutica nas vítimas de paragem cardíaca no contexto de pré-hospitalar. Cinco RCT's, envolvendo 759 participantes, sendo 378 do grupo de hipotermia pré-hospitalar e 381 do grupo controlo.

RESULTADOS

A análise dos estudos revelou que existem diferenças significativas na diminuição da temperatura na admissão hospitalar quando utilizada a HTPH comparativamente à normotermia ou hipotermia terapêutica hospitalar (HTH) (IV=-1,16; IC 95%=-1,40-0,92; p<0,00001). Contudo não são observadas diferenças significativas no que se refere à sobrevivência (RR=0,97; IC 95%=0,79-1,19; p=0,76) e outcomes neurológicos favoráveis (RR=0,98; IC 95%=0,79-1,20; p=0,83).

CONCLUSÕES

A hipotermia terapêutica no pré-hospitalar não tem influência na sobrevivência e nos outcomes neurológicos favoráveis no momento da alta, mas apresenta benefício com relevância clínica nos valores da temperatura no momento da admissão hospitalar, pelo que se infere serem necessários mais estudos para aferir da eficácia desta medida terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE

Paragem cardíaca, Pré-hospitalar, Hipotermia Terapêutica.

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR EM VÍTIMAS DE PARAGEM CARDÍACA RECUPERADA

ABSTRACT

INTRODUCTION

Therapeutic Hypothermia consists in the induced body cooling in order to maintain a core temperature of 33°C, with the purpose of reversing and/or preventing the mechanisms responsible for the neurological reperfusion injury after spontaneous circulation recovery. There is some evidence that therapeutic hypothermia improves survival and neurologic outcome after cardiac arrest occurred in the prehospital, but their use is not yet agreed in victims with spontaneous circulation recovery.

OBJECTIVE

This study aims to determine the effectiveness of prehospital therapeutic hypothermia in survival and neurological outcomes improvement of victims who suffered a cardiac arrest outside the hospital.

METHODS

It was made a systematic review of the studies assessing the effectiveness of using therapeutic hypothermia on cardiac arrest patients in a prehospital context. Five RCT's involving 759 participants were selected: 378 of the group of prehospital hypothermia and 378 of the control group.

INTRODUÇÃO

A Hipotermia induzida é o arrefecimento corporal forçado durante um período de 24h, de modo a manter uma temperatura central de 33°C, sob efeito de sedação, com o objetivo de prevenir e ou reverter os mecanismos responsáveis pela lesão neurológica de reperfusão após recuperação de circulação espontânea (RCE) (Abreu & Pereira, 2011). É também definida como Hipotermia Terapêutica (HT) a hipotermia induzida controlada para uma temperatura alvo, com prevenção dos efeitos laterais (Araújo, 2011).

Bernard e seus colaboradores em 2002 cit in Deckard & Ebright (2011) estudaram o efeito da hipotermia após paragem cardíaca e concluíram que existia uma melhoria significativa dos resultados neurológicos e diminuição da mortalidade no grupo submetido à HT em comparação com o grupo da normotermia. Também no estudo The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) ao fim de seis meses a mortalidade e o resultado neurológico favorável era melhor no grupo da hipotermia em comparação com o grupo da normotermia (Holzer, et al., 2002).

A hipotermia induzida tem também aplicação terapêutica na Síndrome Pós Paragem Cardio-Respiratória que se instala após um processo de isquemia e de reperfusão. Nesta surge uma

RESULTS

Results showed no significant differences in survival and neurological outcome in medical release when therapeutic hypothermia in the prehospital is used, comparing to normothermia or hospital therapeutic hypothermia.

CONCLUSIONS

Therapeutic hypothermia in the prehospital has no influence on survival and favorable neurological outcomes at discharge, but has the benefit with clinical relevance in the temperature values at the time of hospital admission, so it infers the need for more studies to assess the effectiveness of this therapeutic measure.

KEYWORDS

Cardiac arrest; Prehospital; Therapeutic hypothermia.

cascata de eventos e de processos destrutivos ao nível celular que podem continuar por várias horas e até vários dias após a lesão inicial, implicando uma monitorização individualizada do estado hemodinâmico da vítima com especial relevância para o controlo da temperatura alvo (Sadaka, 2013).

Estudos experimentais mostraram uma pequena redução no atraso entre paragem cardíaca e hipotermia terapêutica pode melhorar o prognóstico neurológico após a ressuscitação (Bruehl, et al., 2008).

A hipotermia terapêutica pré-hospitalar deve ser induzida, logo que possível, e existem evidências de que os atrasos no processo de arrefecimento anulam os efeitos benéficos deste tratamento (Kämäräinen, Virkkunen, Tenhunen, Yli-Hankala, & Silfvast, 2008).

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

No sentido de sistematizar o estado do conhecimento sobre a utilização da hipotermia induzida na paragem cardíaca recuperada no âmbito do pré-hospitalar, realizou-se um estudo suportado nos princípios metodológicos de uma *revisão*

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR EM VÍTIMAS DE PARAGEM CARDÍACA RECUPERADA

sistemática da literatura.

Em consonância, ao nível da elaboração da questão de investigação, foi utilizado o método PIC[O]D: *Será a hipotermia terapêutica utilizada no pré-hospitalar mais eficaz que a normotermia ou a hipotermia terapêutica hospitalar na taxa de sobrevivência e bom resultado neurológico no momento da alta hospitalar em doentes que tiveram uma PCR extra-hospitalar?* Partindo da análise dos pressupostos teóricos, definiu-se o seguinte objetivo: *Explicar se a Hipotermia Terapêutica Induzida no Pré-Hospitalar (HTIPH) melhora a sobrevivência e os resultados neurológicos dos doentes que recuperaram circulação espontânea após uma PCR extra-hospitalar.*

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

As pesquisas efetuadas integraram os estudos datados entre janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013, nos idiomas português e inglês, recorrendo a diversos motores de busca científica: Google Académico; Scielo; PUBMED; Cochrane Central Register of Controlled Trials Database of Abstracts of Reviews of Effects, Business Source Complete, ERIC, Regional Business News NHS Economic Evaluation Database, Academic Search Complete, MedicLatina, Health Technology Assessments, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Library, Information Science & Technology Abstracts, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews (via EBSCO).

Os descritores utilizados foram: “Hypothermia”; “Induced, Hypothermia”; “Cardiac arrest”; “Prehospital Emergency Care”; “Medical Services, Emergency”; “Out-of-Hospital Cardiac Arrest”; “Out-of-Hospital Heart Arrest” e “Resuscitation”, tendo sido selecionada a seguinte estratégia de pesquisa:

#1 MeSH descriptor “Hypothermia” (explode all trees)
 #2 MeSH descriptor “Induced, Hypothermia” (explode all trees)
 #3 MeSH descriptor “Cardiac Arrest” (explode all trees)
 #4 MeSH descriptor “Prehospital Emergency Care” (explode all trees)
 #5 MeSH descriptor “Medical Services, Emergency” (explode all trees)
 #6 MeSH descriptor “Out-of-Hospital Cardiac Arrest” (explode all trees)
 #7 MeSH descriptor “Out-of-Hospital Heart Arrest” (explode all trees)
 #8 MeSH descriptor “Resuscitation” (explode all trees)
 #9 (#1 OR 2 AND #3 AND #4 OR #5 AND #6 OR #7 AND #8) (explode all trees)

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi realizada por 2 investigadores que por consenso decidiram quais os estudos a incluir, seguidamente, foram obtidas as publicações completas desses estudos para análise posterior. A primeira amostra de estudos foi de 49097 estudos. Contudo devido ao tamanho da amostra foram aplicados limitadores de pesquisa. Foram apenas considerados

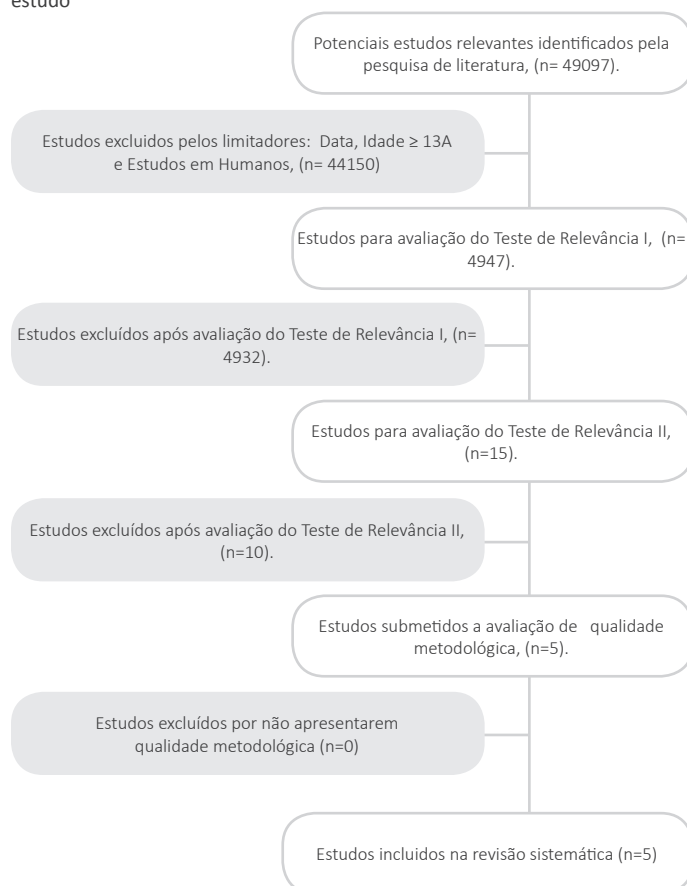
os estudos que contemplassem os seguintes requisitos:

1. Data de publicação – janeiro de 2007 a 31 de maio de 2013
2. Participantes com idades superiores ou iguais a 13 anos
3. Estudos em humanos

Aplicados os limitadores, a amostra ficou reduzida a 4809 estudos. Procedeu-se a nova seleção dos artigos, cujos títulos e resumos foram analisados para refinar todo o processo que tinha sido realizado. Esta seleção teve por base os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, que constituem o teste de relevância inicial ou Testes de Relevância I e II. Estes testes são constituídos por uma lista de questões que devem ser respondidas pelo avaliador, afirmando ou negando a questão em causa. Quando a questão é negada, o estudo deve ser excluído da revisão.

Após a aplicação do Teste de Relevância I foram excluídos 4801 estudos, tendo a amostra ficado circunscrita a 15 estudos. Estes foram submetidos a avaliação por dois investigadores, de forma independente, aplicando o teste de relevância II. Após a aplicação do Teste de Relevância II, foram eliminados 10 estudos, ficando a amostra reduzida a 5 estudos (cf Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma representativo das etapas de refinamento do corpus do estudo



HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR EM VÍTIMAS DE PARAGEM CARDÍACA RECUPERADA

RESULTADOS

Análise crítica da qualidade dos estudos selecionados: Aplicou-se a Grelha para avaliação crítica do estudo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal, (Carneiro, 2008), obtendo-se um corpos amostral de cinco (5) estudos todos com qualidade superior a 75%.

ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS

A análise dos estudos incluídos na revisão sistemática permitiu apurar os seguintes resultados:

Estudo/Autor/es	Score de Qualidade
Bernard et al (2010)	95%
O estudo de Bernard et al (2010) obteve um índice de qualidade de 95%.	
Métodos- Infusão rápida de 2 L de LR gelado	
Participantes- 234 participantes com idade superior ou igual a 15 anos	
Resultados: 47,5% (Grupo Experimental- GI) vs 52,6% (Grupo Controlo- GC) dos participantes tiveram um resultado favorável na alta hospitalar. Não houve diferença significativa ($p=0,43$). Temperatura média 34,4°C (95% IC 34,1-34,6°C) (GI) vs 35,2°C (95% IC 34,9-35,4°C) (GC)	
Conclusões: Diminuiu temperatura central na chegada ao hospital; Não melhora o resultado na alta hospitalar; Implicações práticas- A HT iniciada no PH diminui a temperatura no momento da admissão hospitalar sem efeitos adversos relevantes.	
Bernard et al (2012) - 95%	95%
O estudo de Bernard et al (2012) alcançou um índice de qualidade de 95%.	
Métodos: Infusão rápida até 2 L (40 ml/Kg) de S. Hartmann	
Participantes: 163 participantes com idade ≥ 14 anos	
Resultados: 12,2% (GI) vs 8,6% (GC) dos participantes tiveram um resultado favorável na alta hospitalar. Não houve diferença significativa ($p=0,50$); PCR (cardíaca) - 8 de 47 (17%) (GI) vs 3 de 43 (7%) (GC), $p=0,146$; T média 34,4°C (95% IC 34,1-34,8°C) (GI) vs 35,7°C (95% IC 35,2-36,1°C) (GC), ($p=0,001$).	
Conclusões: Diminuiu temperatura central na chegada ao hospital; Não melhora o resultado na alta hospitalar; Implicações práticas- A HT iniciada no PH com S. Hartmann gelada diminui a T no momento da admissão hospitalar sem efeitos adversos relevantes.	
Kämäräinen et al (2009) - 90%	90%
O estudo de Kämäräinen et al (2009) pateteou um índice de qualidade de 90%.	
Métodos- Infusão rápida de 30 ml/ Kg de LR a 4°C	
Participantes- 37 participantes com idade ≥ 18 anos	
Resultados: 42% (GI) VS 44% (GC) dos participantes tiveram um resultado favorável na alta hospitalar; Temperatura 34,1 \pm 0,9°C (GI) VS 35,2 \pm 0,8°C. Houve diferenças significativas ($p < 0,001$)	
Conclusões: Diminuiu temperatura central na chegada ao hospital.	
Kim et al (2007) - 87,5%	87,5%
O estudo de Kim et al (2007) pontuou com um índice de qualidade de 87,5%.	
Métodos- Infusão rápida até 2 L de SF a 4°C	
Participantes- 125 participantes com idade superior ou igual a 18 anos	
Resultados: 21 (33,3%) (GI) vs 18 (29,0%) (GC) sobreviveram no momento da alta hospitalar. O odds ratio não ajustados para o arrefecimento no PH foi de 1,25 (95% IC 0,55-2,82); Temperatura à chegada ao hospital T=34,7 \pm 1,2°C (GI) T= 35,7 \pm 1,2°C (GC), $p=0,001$.	
Conclusões: Diminuiu temperatura central na chegada ao hospital; Não melhora o resultado na alta hospitalar; Implicações práticas- A Hipotermia Terapêutica Induzida no Pré-Hospitalar (HTIPH) com SF a 4°C diminui a temperatura no momento da admissão hospitalar sem efeitos adversos relevantes.	
Castrén et al (2010) - 90%	90%
O estudo de Castrén et al (2010) obteve um índice de qualidade de 90%.	
Métodos- arrefecimento intranasal iniciado durante o RCP	
Participantes- 194 participantes com idade superior ou igual a 18 anos	
Resultados: 34,2 [SD = 1,5°C] (GI) vs 35,5 [SD=0,9°C] (GC), $p=0,001$	
Uma Temperatura timpânica $<34^{\circ}\text{C}$ foi alcançada numa média de 102 min (GI) VS 291 min (GC), $p=0,03$. N.º de participantes com RCE, 35 (37,6%) (GI) vs 43 (42,6%) (GC). Não houve diferença significativa ($p=0,48$). Sobreviventes, 14 (43,8%) (GI) vs 13 (31%) (GC), $p=0,26$ e RR=1,4. Bom outcome neurológico à alta hospitalar: 34,4% (GI) vs 21,4% (GC), $p=0,21$, RR=1,6.	
Conclusões: Diminuiu temperatura central na chegada ao hospital; Intervalo de tempo necessário para arrefecer os doentes.	

RESULTADOS DA ANÁLISE DE DADOS, EM FUNÇÃO DOS OUTCOMES

A análise estatística realizada através do software Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan 5.2.8).

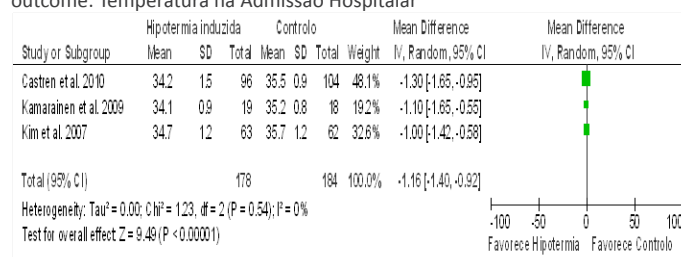
OUTCOME: TEMPERATURA NA ADMISSÃO HOSPITALAR

Os estudos de Kim et al. (2007), Kämäräinen et al. (2009) e Castrén et al. (2010) relatam o outcome temperatura na admissão hospitalar, incluindo 178 participantes do grupo de intervenção e 184 participantes do grupo controlo.

Na análise do outcome foi utilizado o método do inverso da variância com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em Diferença de médias IC 95%. Nas medidas de heterogeneidade o teste τ^2 , X^2 e I^2 .

Após a observação dos dados podemos afirmar que há significância estatística entre as intervenções para o outcome temperatura na admissão hospitalar (IV=-1,16; IC 95%=-1,40-0,92; $p < 0,00001$) no grupo submetido a hipotermia terapêutica no pré-hospitalar (HTPH) comparando com o grupo da normotermia ou hipotermia terapêutica hospitalar (HTH). Inferimos também que os estudos são homogêneos conforme se apura pelo resultado do $X^2=1,23$ ($p=0,54$) e pelo $I^2=0$ (Cf. Gráfico1).

Gráfico 1 – Forest plot da comparação da Hipotermia Induzida Versus Controlo, outcome: Temperatura na Admissão Hospitalar



Foram excluídos os estudos de Bernard et al. (2010; 2012) porque não possuíam os dados completos, os mesmos apresentavam SD e não apresentavam o IC95%. Esta análise apenas procurou conhecer a redução da temperatura entre as intervenções. Neste caso observou-se uma redução de 1,16°C no grupo experimental, inferindo-se que a hipotermia induzida no PH provoca uma diminuição significativa da temperatura corporal desde o momento em que é iniciada até à admissão hospitalar.

OUTCOME: SOBREVIVENTES À ALTA HOSPITALAR

Todos os estudos incluídos reportam um resultado da sobrevivência à alta hospitalar, envolvendo 108 eventos do grupo de HTPH e 107 eventos do grupo de normotermia ou HTH. Utilizamos o método de Mantel-Haenszel com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em Risco Relativo com IC 95%. Nas medidas de heterogeneidade o teste τ^2 , X^2 e I^2 .

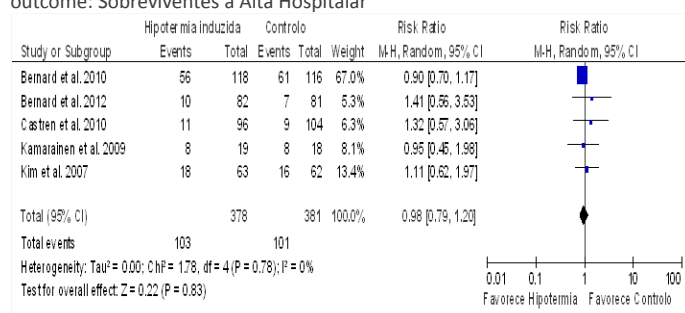
Podemos afirmar então que não há significância estatística entre as intervenções para o outcome sobreviventes à alta hospitalar (RR=0,97; IC 95%=0,79-1,19; $p=0,76$) entre o grupo de HTPH comprando com o grupo da normotermia ou HTH. Os estudos

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR EM VÍTIMAS DE PARAGEM CARDÍACA RECUPERADA

são homogêneos conforme se apura pelo resultado do $X^2=2,09$ ($p=0,72$) e pelo $I^2=0$ (Cf. Gráfico 2).

Constatamos que a hipotermia induzida iniciada no PH não tem influência sobre os resultados de sobrevivência no momento da alta hospitalar comparativamente aos resultados obtidos quando a HT é iniciada no momento da admissão hospitalar.

Gráfico 2 – Forest plot da Comparação da Hipotermia Induzida versus Controlo, outcome: Sobreviventes à Alta Hospitalar



OUTCOME: BOM RESULTADO NEUROLÓGICO À ALTA HOSPITALAR

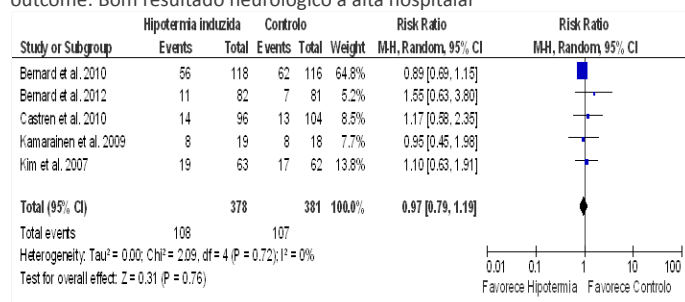
Os cinco estudos incluídos mencionam um bom resultado neurológico à alta hospitalar, abrangendo 103 eventos do grupo de HTPH e 101 eventos do grupo da normotermia ou HTH.

Foi utilizado o método de Mantel-Haenszel com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em Risco Relativo com IC 95%. Nas medidas de heterogeneidade o teste τ^2 , X^2 e I^2 .

Não há significância estatística entre as intervenções para o outcome Bom resultado neurológico à alta hospitalar ($RR=0,98$; IC 95% $=0,79-1,20$; $p=0,83$). Os estudos são homogêneos conforme se apura pelo resultado do $X^2=1,78$ ($p=0,78$) e pelo $I^2=0$ (Cf. Gráfico 3).

Inferimos então que a hipotermia induzida iniciada no PH não melhora os resultados neurológicos das vítimas de PCR no momento da alta hospitalar comparativamente aos resultados obtidos quando a HT é iniciada no momento da admissão hospitalar.

Gráfico 3 – Forest plot da Comparação da Hipotermia Induzida versus Controlo, outcome: Bom resultado neurológico à alta hospitalar



DISCUSSÃO

Este estudo aponta, que a instituição da hipotermia terapêutica no PH não melhora a sobrevivência, nem os outcomes neurológicos das vítimas de PCR no pré-hospitalar. Esta conclusão é suportada no facto de existirem diferenças significativas no que se refere à temperatura avaliada no momento da admissão hospitalar, todavia, no que se refere à sobrevivência e bom outcome neurológico no momento da alta hospitalar não foram observadas diferenças significativas, isto, poderá estar relacionado com o facto de não ter sido infundido o volume de fluídos gelado inicialmente estimado e também, pela não continuidade da HT no hospital, já iniciada no pré-hospitalar. Os estudos onde foram utilizadas infusões de fluídos gelados, apresentavam diferenças no volume infundido, sendo tal facto justificado pelo curto espaço de tempo entre o início da infusão e a chegada ao hospital, sendo por isso pertinente realizar estudos que utilizem um volume total de infusão mais baixo (< 30 ml/Kg ou 2L), procurando estudar a viabilidade e a eficácia do mesmo. Deste modo sugere-se continuar a estudar as implicações da utilização de diferentes métodos de arrefecimento na gestão da temperatura clinicamente desejável no pré-hospitalar.

Uma das limitações a consignar a este estudo está relacionada com o número reduzido de RCT's sobre a HTPH, 10 dos estudos existentes e que foram encontrados na nossa pesquisa não são RCT's, pelo que não foram selecionados para o nosso estudo por não possuírem qualidade suficiente (pontuaram com scores inferiores a 75%) e por conduzirem à heterogeneidade.

CONCLUSÕES

Na pesquisa efetuada foram identificados cinco estudos (Kim et al., 2007; Kämäräinen et al., 2009; Castrén et al., 2010; Bernard et al., 2010 e Bernard et al., 2012) envolvendo 759 participantes, sendo 378 do grupo de hipotermia pré-hospitalar e 381 do grupo controlo. É importante ressaltar que foram preferidos para análise apenas os RCT's por constituírem os melhores níveis de evidência científica e por serem o suporte para a tomada de decisões à boa prática clínica.

A síntese da análise dos estudos revela que existem diferenças significativas na diminuição da temperatura na admissão hospitalar quando utilizada a hipotermia terapêutica no pré-hospitalar (HTPH) comparativamente à normotermia ou hipotermia terapêutica hospitalar (HTH) ($IV=-1,16$; IC 95% $=-1,40-0,92$; $p<0,00001$). Contudo não são observadas diferenças significativas no que se refere à sobrevivência ($RR=0,97$; IC 95% $=0,79-1,19$; $p=0,76$) e outcomes neurológicos favoráveis ($RR=0,98$; IC 95% $=0,79-1,20$; $p=0,83$). Os resultados deste estudo estão em consonância com os estudos que suportam as guidelines atuais.

Em face dos resultados, como implicações para a prática sugere-se a criação de vias verdes para os doentes que recuperem de PCR, à semelhança de outras vias verdes conhecidas, tais como a Via Verde AVC, Sepsis e Coronária, visando o transporte para

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR EM VÍTIMAS DE PARAGEM CARDÍACA RECUPERADA

unidades especializadas no tratamento de doentes pós-PCR, onde seja possível a gestão /monitorização da temperatura alvo. Esta sugestão advém do facto da existência de participantes dos estudos incluídos na nossa RS, que tinham sido arrefecidos no PH e aos quais não foi dada continuidade no hospital de destino, podendo condicionar a taxa de sobrevivência e a alta com bom outcome neurológico. Esta não continuidade da HTPH pode ter influenciado os resultados clínicos descritos nos estudos.

Ensaio futuros devem também testar se a HTPH tem influência sobre os outcomes neurológicos no momento da alta hospitalar sobretudo quando o ritmo inicial é a AEsp ou a assistolia e a causa de PCR é cardíaca.

AGRADECIMENTOS

FCT, CIEC, Universidade do Minho, Portugal // CI&DETS, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico de Viseu

REFERÊNCIAS

Abreu, A., & Pereira, J. G. (2011). *Hipotermia no doente pós-paragem cardio-respiratória: Ponto de vista do especialista*. Revista Portuguesa de Medicina Intensiva, 18(3), 67-75

Araújo, R. M. (2011). *Hipotermia terapêutica: Evidência científica no neurotrauma (Dissertação de mestrado, Universidade do porto)*. Acedido em <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62323/2/Tese%20de%20Mestrado%20%20Final.pdf>

Bernard, S., Smith, K. C., Cameron, P., Masci, K., Taylor, D. M., Cooper, D. J., ... Silvester, W. (2012). *Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*. Critical Care Medicine, 40(3), 747-753. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182377038

Bernard, S., Smith, K., Cameron, P., Masci, K., Taylor, D., Cooper, D., ... Silvester, W. (2010). *Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial*. Circulation, 122(7), 737-742. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859

Bruel, C., Parianti, J-J., Marie, W., Arrot, X. D., Daubin, C., Cheyron, D., ... Charbonneau, P. (2008). *Mild hypothermia during advanced life support: A preliminary study in out of-hospital cardiac arrest*. Critical Care, 12(1), R31. doi: 10.1186/cc6809

Carneiro, A. V. (2008). *Como avaliar a investigação clínica: O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico*. Jornal Português de Gastrenterologia, 15, 30-36.

Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J., Desruelles, D., ... Barbut D. (2010). *Intra-arrest transnasal evaporative cooling a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness)*. Circulation, 122 (7), 729-736. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691

Deckard, M., & Ebricht, P. (2011). *Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: What, why, who, and how - Cooling patients can improve their*. American Nurse Today, 6(7), 23-28

Kämäräinen, A., Virkkunen, I., Tenhunen, J., Yli-Hankala, A., & Silvast, T. (2009). *Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: A randomized controlled trial*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 53(7), 900-907. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02015.x

Kim, F., Olsufka, M., Longstreth, W., Maynard, C., Carlbom, D., Deem, S., ... Cobb, L. A. (2007). *Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4°C normal saline*. Circulation, 115, 3064-3070. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655480

Sadaka, F. (2013). *Therapeutic Hypothermia in Brain Injury*. Rijeka: InTech.

The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. (2002). *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. The New England Journal of Medicine, 346, 549-556. doi: 10.1056/NEJMoa012689